Aus der Inneren Abteilung des Jüdischen Krankenhauses Berlin N 65
Excerzierstraße 11a
Direktor: Geheimrat Professor Dr. H. Strauß

Die Bedingungen, die Theorie und die Bekämpfung der Insulin - Resistenz.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
Icek Arje Rubinstein
aus Wloclawek

Tag der Promotion: 17. 5. 1933

Druck: Buchdruckerei Michel, Berlin NW 7, Marienstr. 11

312

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

* * *

D e k a n : Prof. Dr. Gocht
R e f e r e n t : Geh. Rat Prof. Dr. Strauß
K o r r e f e r e n t : Prof. Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Im Jahre 1845 sprach Bourchadat die Vermutung aus, daß zwischen dem Kohlehydratstoffwechsel und der Bauchspeicheldrüse Beziehungen bestehen müssen. Im Jahre 1869 hatte Paul Langerhans die heute nach ihm benannten Zellinseln entdeckt und Saviotti sofort darauf ihre Zusammensetzung aus Epithelien und ihre Unabhängikeit von Ausführungsgängen erkannt. Wie Herxheimer berichtet, hatte schon im Jahre 1883 eine Russin, Claudia Ulesco, aber ohne beachtet zu werden, ihnen eine innere Sekretion zugeschrieben. Letzteres wurde dann vor allem von Laguèsse dann von Schäfer und Diamare betont, welche gerade den Langerhans'schen Zellinseln eine innere, für den Kohlehydratstoffwechsel sehr bedeutsame Sekretion zusprachen.

Durch totale Pankreasexstirpation beim Hunde gelang gelang es dann im Jahre 1889 Minkowsky und von Mering eine dem menschlichen Diabetes mellitus gleichwertige tödlich endende Kohlehydratstoffwechselstörung mit Hyperglykämie und starker Glykosurie zu erzeugen.

Skobolew machte im Jahre 1903 die Entdeckung, daß die Unterbindung des Ductus pancreaticus Wirsungi zur Atrophie der Bauchspeicheldrüse führt, daß dabei aber weder Hyperglykämie noch Glykosurie auftreten.

K. A. Heiberg konnte mit seiner Zählmethode sowohl qualitative als auch quantitative Veränderungen der Langerhans'schen Inseln (von 130 auf 30—40 Inseln pro 50 cmm vermindert) nachweisen.

Auch Weichselbaum hat in zahlreichen Untersuchungen die dominierende und konstante Bedeutung der Inselveränderungen bei Diabetes festgestellt. Dieser Autor legt aber das Hauptgewicht auf qualitative Veränderungen im Sinne einer hyalinen oder hydropischen Degeneration der Zellinsel-epithelien mit Atrophie derselben.

Demgegenüber lehnt Seyfahrth unter Berücksichtigung der Literatur und eigener Untersuchungen die Inseltheorie ab. Den Inseln käme zwar die wichtigste, aber keineswegs die alleinige Rolle für den Kohlehydratstoffwechsel zu.

G. Herxheimer hebt die Tatsache hervor, daß in vielen Fällen von echtem, sogar schwerem Diabetes mellitus (insbesondere der Jugendlichen) die Langerhans'schen Inseln

fast völlig unverändert bleiben und nimmt daher an, daß es sich hier um eine angeborene funktionelle Minderwertigkeit des Inselapparates handelt.

Die von vielen Forschern unternommenen Versuche, die hier erwähnte experimentell gewonnene Erkenntnis auch praktisch für die Diabetestherapie zu verwerten und durch Zufuhr von Pankreasgewebe oder Pankreasextrakten die diabetische Stoffwechselstörung günstig zu beeinflussen, waren lange Zeit nicht von Erfolg begleitet.

Zuelzer war aber bereits im Jahre 1908 diesem Problem sehr nahe gekommen, da es ihm gelungen war, trypsinfreie Pankreasauszüge herzustellen, die bei subkutaner Injektion im Tierversuche die Hyperglykämie wesentlich herabsetzten und die Glykosurie des pankreaslosen Hundes zum verschwinden brachten.

Aber erst nach vielen erfolglosen Versuchen ist es Mac-Leod, Banting und Best in Toronto im Jahre 1922, gelungen, das lange gesuchte antidiabetische Prinzip des pancreatischen Inselapparates rein darzustellen. Dieses vom Trypsin befreite Pankreasextrakt führten sie unter dem Namen Insulin in die Diabetestherapie ein.

Das Insulin hat der Diabetestherapie ungeahnte Dienste erwiesen. Jedoch gibt es Fälle, die auf Insulinzufuhr wenig oder nicht reagieren. Diese klinischen Beobachtungen, die in der medizinischen Literatur unter dem Namen „Insulinresistenz" vielfach erörtert worden sind, bilden allerdings im Verhältnis zu denjenigen Fällen, die von der Insulintherapie günstig beeinflußt werden, eine zahlenmäßig nur untergeordnete Rolle. Was jedoch dem klinischen Phänomen der Insulinresistenz, trotz seiner realitven Seltenheit, Bedeutung verleiht, ist sowohl seine praktische Wichtigkeit für die Therapie des Einzelfalles, als auch die Frage der Entstehung dieses Phänomens.

Schon längst war es der Klinik bekannt, daß — abgesehen von der verschiedenartigen Reaktionsweise einzelner Patienten auf gleiche Insulindosen ein und desselben Präparates, die Wirkung der verschiedenen Insulinpräparate beim gleichen Individuum keine gleichwertige ist.

So hatte wohl H. Strauß bereits im Jahre 1923 darauf hingewiesen, daß es eine ganze Reihe von Patienten gibt, bei welchen man bei Benutzung eines bei anderen Patienten gut erprobten Präparates auch bei erheblicher Dosissteigerung keine völlige Aglykosurie erzielen kann. Dieselben Beobachtungen sind auch von einer ganzen Anzahl anderer namhafter Forscher (O. Minkowski, Falta, P. Mahler,

K. Pasterny, C. v. Noorden, Rosenthal, Umber, Boller, S. Isaak u. a.) gemacht worden.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit diesem Problem und zerfällt in 3 Teile.

Im 1. Teil sollen an Hand von Krankengeschichten aus Strauss die Bedingungen erörtert werden, unter denen eine Insulinresistenz in Erscheinung tritt.

Im 2. Teil soll an Hand der bisherigen Literatur auf diesem Gebiete die Theorie der Insulinresistenz besprochen der Inneren Abteilung von Herrn Geheimrat Professor H. werden.

Im 3. Teil soll dann die Bekämpfung der Insulinresistenz eine kurze Erörterung finden.

I.

Die Bedingungen der Insulinresistenz.

Fall 1. Herr W. 52 Jahre alt, aufgenommen am 30. XII. 1931.

Anamnese: 1917 Kriegsverletzung am rechten Oberschenkel. Pat. lag damals 6 Monate im Krankenhaus, wo eine Nierenentzündung festgestellt wurde.

Seit 1918 zuckerleidend: Durst, Mattigkeit und Hautjucken. Seitdem lebte Pat. Diät: 50 gr Brot, 100 gr Kartoffeln, keine Zuckerspeisen. Glykosurie schwankend zwischen 1% bis6%. Pat. hat nie Insulin bekommen, war nie im Krankenhaus zur Einstellung gewesen und hat nur eine Synthalinkur durchgemacht, die er jedoch schlecht vertrug. Seit 3 Jahren Nachlassen der Potenz.

Vor 14 Tagen hatte Pat. 2 Tage lang einen akuten Magendarmkatarrh mit heftigen Durchfällen und Erbrechen. Wenig Schleim und kein Blut im Stuhl. Keine erhöhten Temperaturen. Seitdem Zunahme der diabetischen Beschwerden. Seit Juni 1931 geringe Acetonurie. Vor drei Wochen Saccharum im Urin.

Objektiver Befund. Guter Ernährungs- und Kräftezustand. Adipositas. Sämtliche Organe o. B.

An der Vorderseite des rechten Oberschenkels befindet sich eine 15 cm lange reizlose Narbe.

Am Tage der Aufnahme: Blutzucker 172 mg %, 5% Saccharum bei 1800 ccm Urin. Spuren Acetessigsäure, kein Aceton. Bei gemischter Diät geht der Zucker auf 1,3 % bei einer Urinmenge von 1900 ccm herab. Spuren Aceton, Blutzuckerwert: 147 mg %.

Nach 2 Trinktagen geht der Zucker wieder auf 2,1% hoch. Die Gesamtglykosurie 36,8 g. Aceton + Spuren

von Acetessigsäure. Blutzuckerwert 134 mg %.

Ein Hafermehltag ergibt: 24,54 Saccharum im Urin. Aceton +, Acetessigsäure —.

Ein Gemüseeiertag ergibt: 7,4 Saccharum, Acetonurie +.

Die Insulinbehandlung beginnt am 6. 1. 1932 und ergibt folgende Resultate:

Datum 1932	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr.	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot	Insulin
5. 1.	1750	2,1	36 8	+	Spuren	134 mg%	—	—
6. 1.	1120	2,2	24,7	++	—|—		50 gr	20 Einheit. Degewop
7. 1.	1190	1,8	21,2	+	—		„	40 „ Leo
8. 1.	1480	1,8	26,8	++	—|—		„	45 „ „
9. 1.	1045	1 4	14,63	+	—|—		„	50 „ „
10. 1.	980	2 2	21.56	++	—|—		„	55 „ „
11. 1.	1530	1,9	29 07	+	—	107 mg%	„	60 „ „
16. 1.	1390	1,8	25,7	+	—|—		75 gr	70 „ „
18. 1.	970	2,0	19,8	+	—	168 mg%	„	75 „ „
23. 1.	570	1,9	10 83	+	—		„	75 „ „
1. 2.	1320	0 8	10 56	—	—	121 mg%	„	75 „ Degewop
3. 2.	1330	0,9	11 97	+	—		„	85 „ „
22. 2.	1115	0.7	7,8	—	—	126 mg%	200 gr	14 „ Leo
26. 2.	1540	2,6	40.04	+	—		100 gr	14 „ „
27. 2.	1550	3,4	52,7	Spuren	—	167 mg%	200 gr	—

Außerdem erhält Pat. Coff. Natr. salicyl., Natr. bicarb. und Schlafmittel.

Die Traubenzuckerbelastungsprobe mit 50 gr ergibt 24,18 Saccharum im Urin mit folgender Blutzuckerbelastungskurve: (S. Kurvenbeilage 1.)

Epikrise: Wie aus dem protrahierten Verlauf der Blutzuckerkurve nach der Traubenzuckerbelastung hervorgeht, handelt es sich hier um einen Fall von echtem Diabetes mellitus.

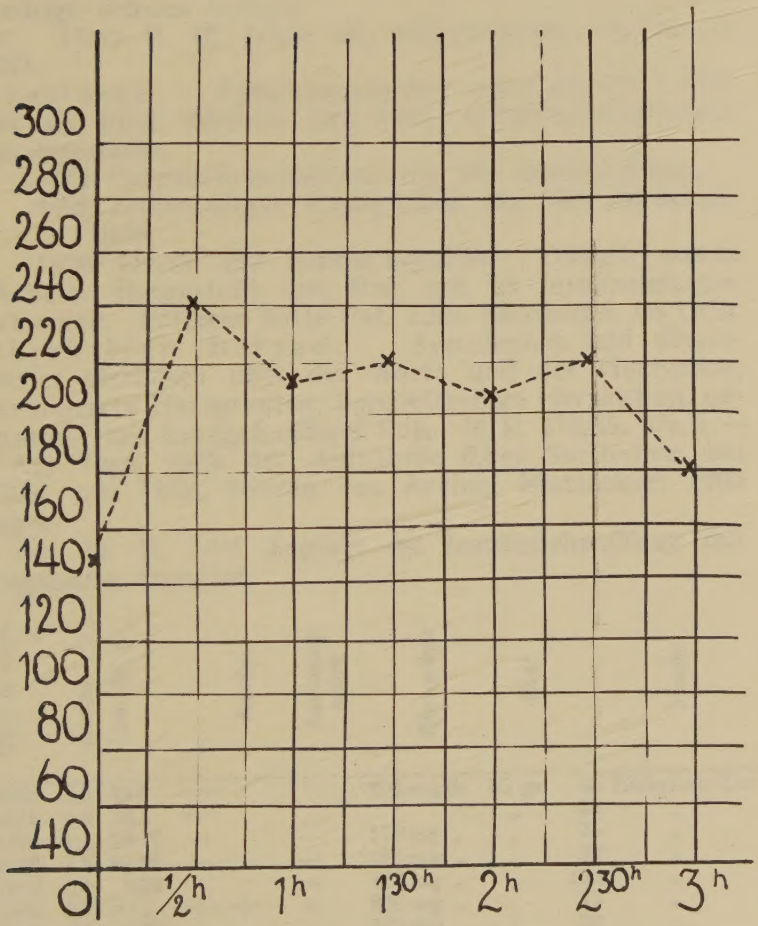
Trotz hoher Insulindosen und strenger Diät gelingt es nur, den Blutzucker auf relativ niedrige Werte herabzusetzen, während die Glykosurie wenig beeinflußt worden ist.

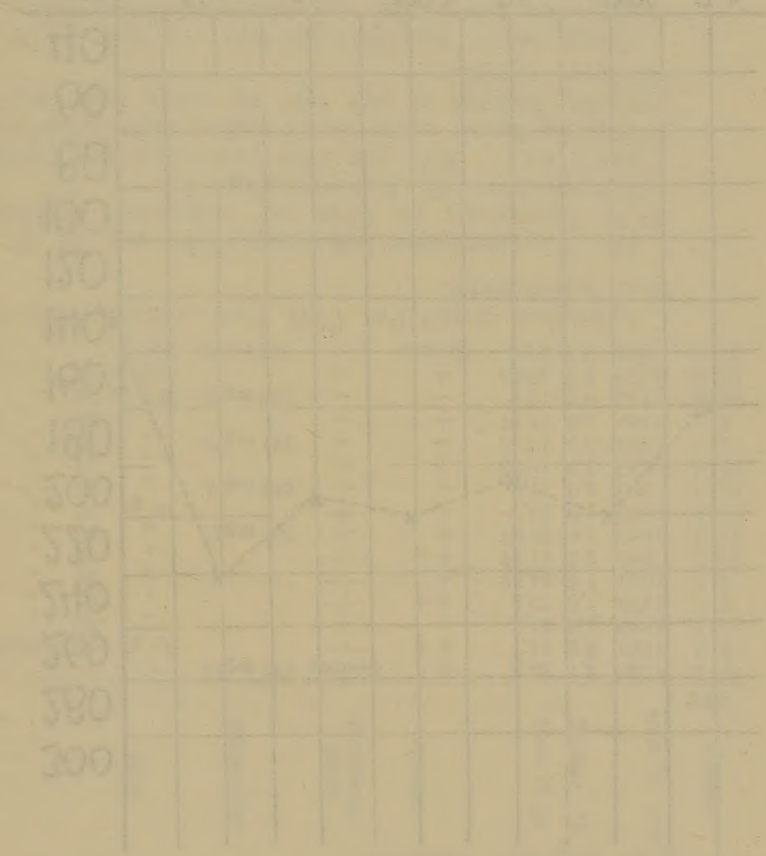
Nach Trinktagen findet sogar ein Anstieg der Zucker- und Acetonkörperausscheidung statt.

Auch Hafermehltage üben keinen wesentlich günstigen Einfluß aus. Nur während eines Gemüseeiertages wird die Glykosurie auf 7,4 g herabgedrückt, wobei die Acetonurie fortbestehen bleibt.

Dieser mangelhafte Einfluß des Insulins auf die Gly-

Maximum: 242 mg %
Minimum: 149 mg %





kosurie kann vielleicht mit dem kurz vorangegangenen Magendarmkatarrh zusammenhängen, da sich die diabetischen Beschwerden erst nach dieser Intestinalstörung wesentlich verschlimmerten. Wir haben es also hier anscheinend mit einer temporären Form der sogenannten Insulinscheinresistenz zu tun.

Auffällig ist allerdings, daß die Hyperglykämie erniedrigt werden konnte.

Fall 2. Herr P. 40 Jahre alt, aufgenommen am 19. II. 1931.

Anamnese: Familienanamnese ohne Befund. Pat. hat als Kind Masern und 1901 Gelenkrheumatismus durchgemacht,

1916 Gelenkrheumatismus mit Herzbeschwerden,

1928 rechtsseitiger Schlaganfall, der sich zurückbildete,

1926 Durst und Schwächegefühl. Danach wurde Diabetes festgestellt und Pat. mit 65 Insulineinheiten behandelt. Letztens hatte Pat. 1,5% Saccharum im Urin. Objektiver Befund: Systolisches und diastolisches Geräusch über der Aorta und der Herzspitze, verbreiterte Herzgrenzen, unregelmäßige Herzaktion, gespannter und unregelmäßiger Puls. R. R. 110/55. Wa.R.—

Am Tage nach der Aufnahme 0,8% Saccharum bei 3800 ccm Urin, Spuren von Aceton, Blutzucker: 1000 mg%

Am 24. II. 1931 beginnt die Insulinbehandlung mit folgendem Resultat:

Datum 1931	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot		Insulin	
24. 2.	1600	2,3	36 8	—|—		204 mg%	50 gr	40	Einheiten	Leo
25. 2.	1515	2,9	44,1	—|—			„	60	„	
2. 3.	1670	1,1	18 37	—	—	170 mg „	„	75	„	
7. 3.	2150	1 3	27,95	—	—	186 mg „	„	90	„	
11. 3.	1260	0.4	5 04	—	—	104 mg „	„	100	„	
15. 3.	1500	0,7	10 5	—|——|—	+	200 mg „	„	75	„	
29. 3.	1830	0,1	1 83	—	—	212 mg „	„	70	„	
3. 4.	1890	1,6	30,24	—|—	Spuren		„	75	„	
7. 4.	1180	0,8	9 44	—|—	—	272 mg „	„	80	„	
8. 4.	1280	0 5	6 43	—	—	245 mg „	„	85	„	
13. 4.	1600	0 9	14,4	—	—	280 mg „	„	65	„	
16. 4.	2000	2,1	46.4	++	—		„	65	„	
24. 4.	1320	0,5	6 6	—	—	260 mg „	„	70	„	
4. 5.	1705	1,1	18,75	—	—	232 mg „	„	80	„	

Pat. erhält außerdem Coffein, Digipurat, Cardiazol.

Epikrise: In diesem Falle ist der Diabetes mellitus mit einem chronisch rezidivierenden Gelenkrheumatismus und einem Herzleiden kompliziert. Die hohen Insulindosen vermögen hier nicht die dauernde Glykosurie und den meist erhöhten Blutzucker entsprechend zu erniedrigen. Auch die Ketonkörperausscheidung läßt sich nicht völlig beseitigen. Der Schlaganfall im relativ jugendlichen Alter von 37 Jahren läßt an eine luische Aetiologie denken, worauf auch das Herzleiden eventuell zurückgeführt werden könnte.

Es handelt sich anscheinend um eine temporäre und relative Insulinresistenz.

Fall 3. Frau K., 69 Jahre alt, aufgenommen am 13.4. 1926. Anamnese: Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie. Pat. war angeblich immer gesund gewesen. Vor 13 Jahren trat angeblich nach großem Aerger Zuckerkrankheit auf. Vor 16 Jahren erkrankte Pat. an Bronchialasthma. Seit längerer Zeit wegen Augenschmerzen in ärztlicher Behandlung.

Seit 2 Jahren Schwäche, Polydipsie, Polyurie (auch nachts) Genickschmerzen, Husten ohne Auswurf, etwas Atemnot. Pat. hat zuletzt keine Diät innegehalten. Wa.R.: —, Meinicke: —

Objektiver Befund: Mäßig kräftig gebaute Frau in mäßigem Ernährungszustand.

Herz: leichtes systolisches Geräusch. 2. Aortenton lauter als 2. Pulmonalton. Regelmäßige Herzaktion. Die linke Herzgrenze 2 Querfinger außerhalb der Mediosklavikularlinie. Kräftiger und gut gefüllter Puls. R. R. 160/70.

Rechtsseitige dorsale Kyphoskoliose. Die linke Thoraxhälfte bleibt beim Atmen etwas zurück. Diffuses Giemen, verschärftes Vesiculäratmen.

Reflexe schwer auslösbar.

Excessive Myopie mit großen Augenhintergrundveränderungen.

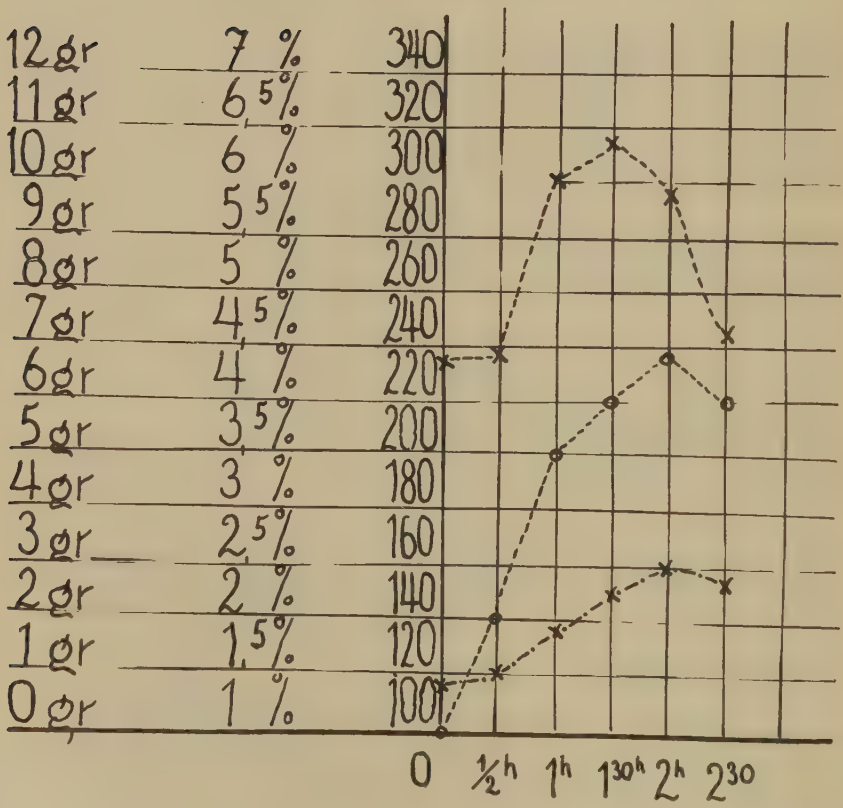
Beiderseitige Katarakta extrahiert. Saccharum im Urin 6,5 %, Spuren von Aceton.

Am Tage nach der Aufnahme 3,5 % Zucker bei einer Urinmenge von 1000 ccm, Aceton +, Acetessigsäure + Blutzuckerwert 184 mg %.

Strenge Diätbehandlung bringt den Zucker auf 1,6 % bei 1300 ccm Urin herab.

Die Insulinbehandlung beginnt am 17. 4. 1926 und

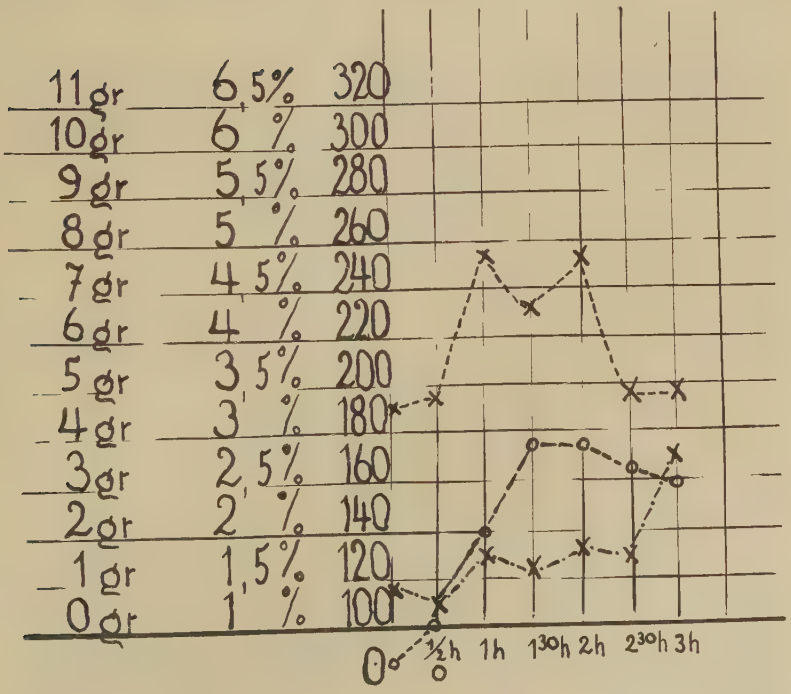
Blutzucker x---------x
Minimum: 231 mg%
Maximum: 310 mg%
Urinzucker in % o---------o
Urinzucker in Gramm x---.---.---x



Blutzucker in mg % x-------x
Minimum: 189 mg %
Maximum: 255 mg %

Harnzucker in Gramm x-·-·-·-x

Harnzucker in % o-------o



ergibt bei gleichzeitiger strenger diabetischer Kost folgende Tabelle:

Datum 1926	Urin in cm	Zucker %	Ges. in gr.	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot	Insulin		
15. 4.	1300	1,6	20,8	+	+	157 mg%	—			—
17. 4.	1660	0,7	11,62	+	+		—	10	Einh.	Schering
19. 4.	2150	1,4	30,1	++	+		—	30	„	„
25. 4.	2040	1	20,4	+	+		40 gr	55	„	„
28. 4.	2210	0,9	19,89	+	+	214 mg „	—	60	„	„
3. 5.	2310	0,5	11,55	+	+	178 mg „	20 gr	60	„	„
13. 5.	1800	1,4	25,2	—	—		20 „	40	„	„
20. 5.	2210	1,3	28,73	Spuren	Spuren		10 „	65	„	„
28. 5.	2100	0.9	18,9	—	—		—	85	„	„
31. 5.	2430	1,2	29,16	Spuren	Spuren	231 mg „	—	85	„	„
2. 6.	1910	0.7	13,37	—	—	198 mg „	—	85	„	„
6. 6.	1520	0,6	9,12	—	—	189 mg „	—	85	„	„
14. 6,	2070	1,1	22,77	—	—		—	85	„	„

Die am 1. 6. 1926 vorgenommene Traubenzuckerbelastung mit 50 g Traubenzucker ergibt folgende Blutzuckerwerte in ‰ und Urinzucker in % und Gramm:

Blutzucker x------x
Minimum: 231 mg %
Maximum: 310 mg %
Urinzucker in % o------o
Urinzucker in Gramm x-.-.-.-.x

Die Traubenzuckerkurve vom 7. 6. 1926 zeigt folgende Werte:

Blutzucker in mg % x------x
Minimum: 189 mg %
Maximum: 255 mg %
Harnzucker in Gramm x.-.-.-x
Harnzucker in % o------o

Außerdem erhält Pat. Digitalis und Jodkali.

Epikrise: Während hier der Blutzucker ziemlich gut auf Insulin reagiert, gelingt es nicht, die Pat. von der dauernden Glykosurie zu befreien. Die mangelhafte Insulinwirkung scheint hier in einem gewissen Zusammenhang mit der Hypertonie zu stehen. Auch das hohe Alter von 69 Jahren ist bei der Beurteilung der Insulinresistenz mit in Rechnung zu ziehen.

Fall 4. Frau L., 55 Jahre alt, aufgenommen am 30. 1. 1925.
Anamnese: Familienanamnese: o. B. Seit 18 Jahren Diabetes mellitus. Pat. hat Diät innegehalten. Seit dem 2. 6. 1924 mit 50 Insulineinheiten pro die behandelt. Pat. hatte letztens Schwindelanfälle, Schwächegefühl, Taumeln beim Gehen, Polyurie, Acetonurie und Schmerzen in der Herzgegend.
Objektiver Befund: Guter Ernährungs- und Kräftezustand. Sämtliche Organe: o. B. Nervensystem: ohne Befund. Riva-Rocci 140/70. Saccharum: 1,8 %, Aceton und Acetessigsäure †.

Die Insulinbehandlung beginnt am 4. 2. 1925 und ergibt bei kohlehydratarmer Diät folgende Werte:

Datum 1925	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr.	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot		Insulin	
1. 2.	1000	2,1	21	Spuren	Spuren	249 mg%	—		—	
4. 2.	1300	1,1	14,3	+	+	244 mg „	—	40	Einh.	Degewop
18. 2.	1200	—	—	—	—	217 mg „	35 gr	60	„	Schering
27. 2.	1100	0,8	8,8	+	+	304 mg „	50 „	—		
28. 2.	1700	1,1	18,7	+	+	270 mg „	—	—		
2. 3.	1500	2,2	33	+	+	300 mg „	50 „	—		
12. 3.	2000	2.2	44	Spuren	Spuren		35 „	40	„	J. Gans
20. 3.	1000	—	—	++	+		35 „	80	„	Schering
25. 3.	2000	1,2	24	Spuren	Spuren		60 „	80	„	„
27. 3.	1500	—	—	—	—	193 mg „	60 „	80	„	„
29. 3.	1500	1,2	18	—	—		60 „	60	„	„

Außerdem erhält Pat. Digipurat, Pepsin, Tanalbin und Pyramidon.

Epikrise: In diesem Falle ist es auffallend, daß trotz hoher Insolindosen (bis 80 Einheiten) noch ein Blutzucker von 193 mg % und eine Gesamtzuckerausscheidung von 24 g bestehen.

Fall 5. Frau Le. ., 59 Jahre alt, aufgenommen am 29. 3. 1929
Anamnese: Vater an Lungenleiden und Mutter an Nierenleiden gestorben. Ein Bruder ist zuckerleidend.
Patientin hat 15 Geburten durchgemacht. Keine Fehlgeburt. Als Kind Masern und Scharlach.
Vor 22 Jahren Nieren- und Zuckerleiden bei Pat. festgestellt.
Pat. hat Diät gehalten.
Seit 1 Jahre hat Pat. Anfälle von Atemnot, insbeson-

dere beim Treppensteigen und körperlicher Anstrengung und seit September 1928 auch nachts und in der Ruhe. Objektiver Befund; Leichte Akzentuation des 2. Aortentons. Puls ohne Befund. Riva-Rocci 210/1300. Wa.R. — W

Am Tage der Aufnahme: Albumen †, Saccharum 0,6 und Gesamtzuckerausscheidung 12 g. Keine Ketonurie.

Datum 1929	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr.	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot	Insulin
30. 3.	1900	1,2	22,8	—	—	263 mg%	—	—
3. 4.	1500	—	—	—	—	211 mg „	40 gr	—
11. 4.	?	0,5	—	—	—	315 mg „	60 „ 30	Einh. Leo
16. 4.	1800	1,7	30,6	+	+	209 mg „	40 „ 50	„ „
24. 4.	1550	1,2	19	+	+	196 mg „	40 „ 50	„ „
1. 5.	1750	0,4	7	Spuren	++	256 mg „	— 30	„ Schering
							+35	„ Leo
8. 5.	1650	0,2	3,3	—	+	273 mg „	40 „ 76	„ „
15. 5.	2400	0,4	9,6	+	++	307 mg „	60 „ 92	„ „
22. 5.	1300		0,75	—	Spuren	200 mg „	60 „ 96	„ „

Am 1. 4. 1929 Gemüseeiertag mit folgendem Resultat: Harn: Zucker- und Acetonfrei, dagegen Acetessigsäure †.

Epikrise: In diesem Falle scheint eine gewisse familiäre Disposition für Diabetes und Nierenleiden vorhanden zu sein. Der erhöhte Blutdruck muß mit dem vorhandenen Nierenleiden in Zusammenhang gebracht werden.

Hier hat das Insulin auf den Blutzuckerspiegel und die Ketonkörperausscheidung wenig Einfluß, während die Glykosurie deutlich herabgesetzt wird. Da man derartiges bei Hypertonien häufiger beobachtet, so dürfte die Insulinresistenz wohl mit diesen in Zusammenhang stehen.

Fall 6. Frau Pr., 55 Jahre alt, aufgenommen am 21. 11. 1929.

Anamnese: Kein Diabetes in der Familie. Pat. hat als Kind Diphtherie durchgemacht. Mit 28 Jahren heftiges allgemeines Hautjucken, bes. in der Vaginalgegend und starker Durst. Damals Diabetes mellitus festgestellt. Pat. hielt keine Diät. Keine Insolinbehandlung.

Seit 8 Tagen heftiger Durst, Schwächegefühl, Mattigkeit, Atemnot, Erstickungsgefühl, Druck auf der Brust.

Objektiver Befund: Leichtes Benommensein,

zeitweise tiefe Atmung, Augenbulbi etwas eindrückbar, starker Acetongeruch, Zyanose der Lippen, leidender Gesichtsausdruck.

Herz: Leise Herztöne und beschleunigte Aktion

Schlecht gefüllter beschleunigter Puls.

Riva-Rocci 130/80.

Extremitäten: linker Zeigefinger dorsal leicht verdickt und blau verfärbt. Nagel im Abstoßen begriffen. Volares oberes Zeigefingerdrittel schwärzlich verfärbt, pulsierend. Abschälung der Haut unterhalb der schwarzen Stelle. Rechts vom Nagel befindet sich eine kleine eitrige Fistel.

Pat. erhält sofort 30 Insulin-Einheiten und 30 g Traubenzucker intravenös und 40 Ins. Einheiten subcutan. Die Abendportion des Urins enthält 4,3 % Saccharum und Aceton ††† Blutzucker über 330 mg %. Acetessigsäure †.

Außerdem erhält Pat. subkutan und intravenös reichlich Cardiaca, woraufhin eine wesentliche Besserung des Pulses und der Atmung eintritt.

Am folgenden Tag vollkommen klares Bewußtsein, jedoch Acetongeruch noch deutlich wahrnehmbar.

Datum 1929	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot		Insulin	
21. 11.	835	3,2	26,7	+++	+	330 mg%	—	70	Einh.	Leo
22. 11.	1800	5,8	105,1	++	+	272 mg „	—	60	„	„
24. 11.	2050	5,3	110,	+	+		—	65	„	„
26. 11.	3650	0,5	18,4	+	+	233 mg „	15 gr	105	„	„
2. 12.	2400	0,4	9,6	Spuren	—	231 mg „	30 „	40	„	„
4. 12.	2350	0,2	4,7	Spuren	+	247 mg „	30 „	80	„	„
6. 12.	3800	0,3	11,4	—	Spuren		40 „	60	„	„
7. 12.	3810	0,2	7,62	+	+		15 „	55	„	„
8. 12.	3250	0,1	3,25	—	+		15 „	55	„	„

Vom 26. 11. 1929 bis zum 9. 12. 29 hat Pat. intermittierendes Fieber (38,2° C), über beiden Lungen bronchitische Geräusche und klingende Rasselgeräusche. Am 5. 12. 1929 Schmerzen im linken Auge. Pat. kann mit dem linken Auge schlecht sehen.

Am 11. 12. 1929 erfolgt trotz Anwendung von Cardiacis und Adrenalin intracardial Exitus letalis.

Epikrise: Dieses seit dem 28. Lebensjahr bestehende Zuckerleiden ist erst ganz zuletzt in einen schweren mit Präcoma verbundenen Diabetes mellitus über-

gegangen. Die Gangrän und die eitrige Fistel des linken Zeigefingers sind auf lokale mangelh. Ernährung, wahrscheinlich auf atherosklerotische Veränderungen zurückzuführen. Auffallend ist hier, daß trotz 105 Insulineinheiten pro Tag der Blutzucker noch immerhin auf 233 mg % ansteigt und Acetonkörper fast dauernd ausgeschieden werden. Nur die Glykosurie scheint vorübergehend auch auf relativ kleinere Insulindosen (55) bis auf 3,25 gr herabzugehen.

Man beobachtet Insulin-Resistenz öfter bei Gangrän.

Fall 7. Frau T., 62 Jahre alt, aufgenommen am 15. 9. 1931.

Anamnese: Seit mehreren Jahren zuckerleidend. Pat. soll vor einigen Jahren in bewußtlosem Zustand (Coma?) ins Krankenhaus eingeliefert worden sein. Pat. wurde damals mit Insulin (bis 70 Einheiten täglich) behandelt und beschwerdefrei entlassen (Diät: 20 Insulineinheiten, 60 g Kohlehydrate).

Vom 3. 2. 1930—12. 3. 1930 Krankenhausbehandlung; bis 90 Insulineinheiten pro die bei strenger diabetischer Diät. Pat. wird bei gutem Allgemeinbefinden und mit strengen Verhaltungsmaßregeln entlassen, hält aber keine Diät inne.

Seit 4 Wochen besteht allgemeine Müdigkeit. An der Unterseite der kleinen Zehe des rechten Fußes bildete sich eine schwärzliche Stelle, die von einem roten Hofe umgeben war, sehr schmerzte und immer größer wurde. Bald darauf ähnliche Geschwüre am Unterleib, eine mit Eiter gefüllte Blase unterhalb des Proc. xyphoideus und in der Mitte des rechten Unterschenkels. Seit 4 Wochen sieht Pat. auf dem linken Auge schlechter.

Objektiver Befund: Herzgrenzen $1^1/_2$ Querfinger nach links verbreitert. Riva-Rocci 160/60 Wa. Reaktion —

Am Leibe mehrere ca. 3-Markstückgroße zum Teil eiternde Hautstellen mit rotem Hof. Am rechten Oberbauch alte Cholecystektomienarbe mit großem Narbenbruch um den Nabel herum.

Die rechte Arteria dorsalis pedis nicht gut fühlbar. Manchmal Pulsbeschleunigung.

Nervensystem: Pupillen entrundet, keine Licht und keine Konvergenzreaktion. Patellarreflexe nicht auslösbar. Babinski: — Meistens leichte Tachykardie.

Bei gemischter Kost scheidet Pat. 3 % Saccharum und Aceton aus. Blutzucker 280 mg %.

Die Insulinbehandlung ergibt folgende Werte:

Datum	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr.	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot		Insulin
1931									
15. 9.	490	3	14,7	—	—	280 mg%	g. Kost	10	Einh. Leo
19. 9.	1550	0,3	4,65	Spuren	—	168 mg „	10 gr	40	„ „
22. 9.	1425	—	—	—	—	164 mg „	—	40	„ „
27. 9.	1650	1,3	21,45	++	—	292 mg „	—	50	„ „
4. 10.	1700	0,3	5,1	Spuren	—	135 mg „	—	65	„ „
7. 10.	1200	0,8	9,6	Spuren	+	330 mg „	—	70	„ „
12. 10.	1630	Sp	0,4	—	—	188 mg „	—	65	„ „
26 10.	1640	Sp	Sp.	—	—	284 mg „	50 „	60	„ „
3. 11.	1950	—	1,4	—	—	177 mg „	50 „	3	mg. Synthalin B
23. 11.	2500	—	—	—	—	185 mg „	50 „	35	Einh. Leo
1. 12.	2550	—	1,5	—	—	219 mg „	75 „	30	„ „
21. 12.	1850	—	—	—	—	154 mg „	80 „	20	„ „
1932									
4. 1.	1550	—	—	—	—	234 mg „	100 „	50	„ „
11. 1.	750	—	—	—	—	102 mg „	100 „	50	„ „
18. 1.	1650	—	—	—	—	174 mg „	100 „	40	„ „
26. 1.	800	—	—	—	—	232 mg „	100 „	35	„ „
2. 2.	1600	—	—	—	—	197 mg „	100 „	35	„ „
8. 2.	1400	—	—	—	—	162 mg „	100 „	25	„ „

Vom 9. 10. 1931—28. 10. 1931 erhält Pat. zweimal täglich 1 Tablette Parathyreoidin und 65 Einheiten Insulin-Leo und scheidet dabei weder Zucker noch Ketonkörper aus. Blutzucker: 284 mg %.

Am 29. 10. 1931 und vom 3.—5. 11. 1931 erhält Pat. Syntalin-B. Blutzucker 177 mg %, Glykosurie bis 6,3 g. Außerdem erhält Pat. Cardiaca.

Epikrise: Das Fehlen der Patellarreflexe, der Licht- und Konvergenzreaktion der Pupillen spricht für eine alte luische Infektion. Die Herzerweiterung nach links könnte auf eine luische Herzerkrankung zurückgeführt werden. Das Fehlen der Pulsation der rechten Arteria dorsalis pedis ist wohl arteriosklerotisch bedingt. Auch die Gangrän ist einer atherosklerotischen Ernährungsstörung zuzuschreiben. Diese Pat. reagiert verschieden auf Insulin. Wohl gelingt es mit 50 Insulineinheiten den Blutzucker auf 102 mg % herabzudrücken, jedoch bleibt letzterer trotzdem meistens erhöht. Dagegen reagieren die Glykosurie und die Ketonurie gut auf Insulin. Bei Synthalin-B. bleibt der Blutzucker auf einer Höhe von 185 mg % stehen.

Fall 8. Herr St., 35 Jahre alt, aufgenommen am 16. 7. 1929.

Anamnese: Der Vater mit 33 Jahren an Lungenschwindsucht gestorben. Keine Stoffwechselkrankheiten

in der Familie. Pat. war angeblich immer gesund gewesen. Oktober 1928 bekam Pat. heftigen Durst. Damals wurde Glykosurie festgestellt. Pat. hat Diät eingehalten: 50 g Brot, keine Kartoffeln. Er erhielt Synthalin-B. (3 Tage lang 2 mg, dann 1 Tag Pause).

Zur Zeit bestehen Schwächegefühl, Mattigkeit, leichte Gewichtsabnahme. Pat. hielt in der letzten Zeit Diät aber ohne Synthalin.

Objektiver Befund: Sämtliche Organe ohne klinischen Befund. Wa. Reaktion —, Riva-Rocci 120/75.

Am Tage nach der Aufnahme 4,5 % Saccharum bei einer Urinmenge von 2100 ccm.

Aceton und Acetessigsäure †, Blutzuckerwert 262 mg %.

Die Insulinbehandlung beginnt am 24. 7. 1929 und ergibt folgende Werte:

Datum 1929	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr.	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot		Insulin	
24. 7.	1475	2,4	35,4	+	+	262 mg%	40 gr	60	Einheit	Leo
30. 7.	2700	0,3	8,1	++	+	275 mg „	40 „	78	„	„
3. 8.	1775	0,8	14,2	+	—		10 „	75	„	„
9. 8.	1850	0.3	5,5	+	—		10 „	70	„	„
11. 8.	1780	—	—	—	—	224 mg „	10 „	50	„	„

Epikrise: Hier liegt ein mittelschwerer Diabetesfall vor. Die Glykosurie reagiert gut auf Insulin, während der Blutzuckerspiegel, die Polyurie und die Ketonurie trotz beträchtlicher Insulingaben nicht wesentlich beeinflußt werden.

Fall 9. Herr Der., 40 Jahre alt, aufgenommen am 2. 1. 1932.

Anamnese: Mutter an Magenkarzinom gestorben. Keine Stoffwechselkrankheiten in der Familie.

Vor 7 Jahren erkrankte Pat. erstmalig mit starkem Durstgefühl und Gewichtsabnahme. Damals wurde Diabetes mellitus festgestellt.

Vor 5 Jahren traten Fieber, Husten mit Auswurf auf. Seit dieser Zeit spritzt Pat. zweimal täglich 20 Insulineinheiten, hält aber die Kohlehydratmenge nicht genau ein. Seit 2 Tagen bestehen Mattigkeit, Uebelkeit, Erbrechen und leichte Benommenheit.

Objektiver Befund: Sämtliche Organe o. B. R. R. 125/50, Wa. R. — Röntgenologisch ist eine alte

rechtsseitige pleuritische Schwarte festzustellen.

Am Tage der Aufnahme hat Pat. eine Glykosurie von 4,3 % bei einer Urinmenge von 1000 ccm und einen Blutzucker von 540 mg %. Er erhält zweimal 50 Einheiten Insulin Leo subkutan und 50 Einheiten intravenös.

Außerdem erhält Pat. reichlich cardiaca.

Datum 1932	Urin in ccm	Zucker % Ges. in gr.		Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot	Insulin
2. 1.	1000	4,3	43		—	540 mg%	— 150	Einheit Leo
5. 1.	1660	0,7	11,8	+	—	254 mg „	— 90	„ „
11. 1.	1760	2,3	40,48	+	—	204 mg „	50 gr 80	„ „
18. 1.	1560	1,4	21,8	++	—	296 mg „	50 „ 100	„ „
25. 1.	2130	1,3	27,69	Spuren	—	266 mg „	50 „ 100	„ „
31. 1.	1800	0,8	14,4	+	—	258 mg „	75 „ 100	„ „
8. 2.	1900	1,2	22,8	+	—		75 „ 100	„ „
7. 2.	1770	1,8	31,86	+	+		75 „ 100	„ „
9. 2.	1970	1,9	37,43	+	—	255 mg „	75 „ 100	„ „

Epikrise: Bei 100 Insulineinheiten und 50 gr Brot hat Pat. nach fast 40tägiger Beobachtung einen Blutzuckerwert von 255 mg % und eine Gesamtzuckerausscheidung im Urin 37,43 gr pro die mit Acetonurie. Keine Acetessigsäure. Auffällig ist, daß nach der durchaus erfolgreichen Insulinbehandlung des Praecoma die Hyperglykämie und Glykosurie einer weiteren Insulinbehandlung vom 3. Behandlungstage ab trotzen.

Fall 10. Herr Ma., 22 Jahre alt, aufgenommen am 18. 3. 1927.

Anamnese: Familienanamnese o. B. Pat. hatals Kind Masern und Appendicitis durchgemacht. Seit 4 Jahren ist Pat. zuckerkrank. Nach dreimonatlicher Behandlung ist Pat. zucker- und acetonfrei geworden. Einige Monate später wurde er mit 65 Insulineinheiten 40 gr Kohlehydrate. Im Juni 1925 wurde er auf 40 Intäglich behandelt, bei folgender Diät: 200 gr Fett, sulineinheiten eingestellt. In den letzten 4 Wochen starke Gewichtsabnahme, Schwächegefühl, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Pat. hielt folgende Diät ein: 5 Eier, 100 gr Fleisch, 200 gr Butter, 50 gr Käse, Grahambrot und 60 Insulineinheiten pro die. Pat. ist seit 2 Jahren lungenleidend. Im Sputum waren einmal Tb. Bazillen +. November bis Dezember 1926 wird ein künstlicher Pneumothorax eingelegt mit 2 Nachfüllungen.

Es folgt Exsudatbildung.

Objektiver Befund: Stark reduzierter Ernährungszustand, blasse Schleimhäute, vergrößerte Submaxillardrüsen. Wa. R. —; R. R. 125/65.

Respirationsorgane: Pat. ist kurzatmig, eingefallene Supraklavikulargruben, rechte Thoraxhälfte bleibt bei der Atmung zurück, Dämpfung rechts unten bis zur vierten Rippe.

Ueber der rechten Spitze klingende Rasselgeräusche, ebenso Rgs. neben der linken Spitze. Im Interkostalraum pleuritisches Reiben.

Röntgenologisch: fleckige Schattierung der rechten Spitze. Vom rechten Mediastinalraum zieht ein dicker Schatten bogenförmig nach oben gegen die Peripherie, ebenso nach unten gegen das Zwerchfell. Das rechte Zwerchfell bildet anschließend eine gerade Linie und und führt keine Bewegung aus. Die obere Hälfte des linken Lungenfeldes fleckig schattiert.

Abdominalorgane: Leber und Milz um 2 Querfinger vergrößert. Linker Hoden hühnereigroß von harter Konsistenz. Rechter Hoden druckschmerzhaft.

Am Tage der Aufnahme Glykosurie von 2,5 % und 26,1gr, Aceton und Acetessigsäure †, B-Oxybuttersäure 26,1 mg %. Blutzuckerwert 330 mg %. Am Tage nach der Aufnahme bis 3,2 % Saccharum bei 1650 ccm Urin, Acetonurie †. Pat. erhält 60 Insulineinheiten. Nachmittags Schwächegefühl mit Schweißausbruch. Nach 15 gr Traubenzucker schnelle Erholung. Pat. hat intermittierendes Fieber mit hoher Pulsfrequenz (bis 150 Pulsschläge in der Minute). Pat erhält reichlich Cardiaca.

Datum 1927	Urin in ccm	Zucker %	Ges. in gr.	Aceton	Acetessigsäure	Blutzucker	Brot		Insulin	
18. 3.	1700	1,5	25,5	+	+	330 mg%	—	30	Einheiten	Leo
22. 3.	1800	1,8	32,4	+++	++	311 mg „	—	40	„	„
24. 3.	2100	1,2	25,2	++	+	314 mg „	—	50	„	„
28. 3.	2760	1,3	45,88	+++	++	282 mg „	—	50	„	„
20. 4.	1800	1,6	28,8	++	++	326 mg „	—	70	„	„
23. 4.	1500	3,5	52,5	+	+		—	50	„	„
17. 5.	2100	1,	21,	+	+	206 mg „	—	90	„	„
8. 6.	1350	1,6	21,6	+	+	286 mg „	—	90	„	„
30. 6.	1850	0,7	12,95	+	+	390 mg „	—	90	„	„
6. 7.	1100	0,7	7,7	+	+	316 mg „	—	100	„	„
14. 7.	1500	1,9	28,5	+	+	358 mg „	—	100	„	„

Epikrise: Hier liegt also eine Komplikation mit Lungentuberkulose vor. Die Leber- und Milzschwellung müssen auf die durch den Diabetes entstandene Herzmuskelinsuffizienz zurückgeführt werden.

Bei der Hodenschwellung spricht das einseitige Auftreten und die Schmerzhaftigkeit eher für eine lokale Tuberkulose, als für einfache Stauung.

Trotz hoher Insulindosen (bis 100 Einheiten) weist Pat. einen Blutzuckerspiegel von 358 mg %, eine Glykosurie von 28,5 g pro die und eine stärkere Ketonurie auf. Pat. hat intermittierendes Fieber mit hoher Pulsfrequenz (bis 150 Pulsschläge in der Minute). Es handelt sich hier um eine temporäre durch die Tuberkulose bedingte Insulin-Resistenz. Es ist auch schon Insulin-Resistenz bei Exsudatbildung im Anschluß an Pneumothorax beobachtet worden.

II

Die Theorie der Insulinresistenz.

Die Tatsache, daß das Insulin bei einzelnen Fällen von Diabetes unwirksam ist, legt uns den Gedanken nahe, daß ätiologisch, bei allem Uebergewicht der pankreatischen Komponente, noch andere, außerhalb des Inselapparates liegende Faktoren in Betracht kommen, die auf den Zuckerstoffwechsel einen entscheidenden Einfluß ausüben können.

H. Strauß hat bereits im Jahre 1923 auf die im vorliegenden Zusammenhang wirksame Mitbeteiligung der übrigen endokrinen Drüsen hingewiesen.

Nach W. Falta und J. Bauer ist die Resistenz gegen Insulin kein Problem des Inselapparates, sondern ein solches seiner Gegenspieler.

Man teilt die insulinresistenten Diabetiker ein in:

1) a) Dauerformen
   b) Temporärformen
2) a) Absolute
   b) Relative

Unter Dauerformen versteht man solche Diabetesfälle, die dauernd auf Insulindosen, von welchen die Erfahrung lehrt, daß sie bei anderen Diabetikern meist eine volle Wirkung entfalten, nicht oder nur wenig reagieren. Sowohl der Blutzucker, wie auch die Zuckerausscheidung im Harne bleiben in solchen Fällen auf gleicher Höhe wie früher, trotzdem dem Pat. große Insulindosen appliziert werden. Ganz anders verhalten sich diejenigen Fälle mit temporärer Insulinresistenz. E. Frank nennt sie: „insulinresistente

Phasen". Hier ist das Versagen der Insulintherapie nur während bestimmter Zeiten, also nur vorübergehend.

Was die Einteilung in absulute und relative Formen betrifft, unterscheidet man zwischen solchen insulinresistenten Fällen, bei denen das Insulin auch bei sehr starken Dosen nicht wirkt, und solchen, die erst auf relativ große Insulingaben reagieren.

Falta und Boller unterscheiden noch zwischen Scheinresistenz und echter Resistenz. Unter echter Resistenz verstehen diese Autoren Diabetesfälle, bei denen das Insulin weder auf den erhöhten Blutzucker noch auf die Zuckerausscheidung irgend einen günstigen Einfluß ausübt. Im Gegensatz zu diesen gelingt es bei der Scheinresistenz durch Insulin die Hyperglykämie herabzusetzen, während die Glykosurie vollständig oder zum Teil unbeeinflußbar fortbestehen bleibt.

Nach O. Klein (zit. bei C. v. Noorden und Isaac gehört zu den Merkmalen der Insulinrestienz auch die man-
Spalte 8 Dissertation Rubinstein.
gelnde Wirkung des Insulins auf den Wasserhaushalt. Das Insulin erhöht das Quellungsvermögen der Kolloide. Auch bei der gewöhnlichen Glykogensynthese in der Leber und der anderweitigen Polymerisation der Monosacchardie wird Wasser gespeichert. Wo die Glykogensynthese wegfällt, wird auch kein Wasser von den Geweben zurückgehalten. Hier findet sogar eine Wasserabgabe an das Blut statt.

Was die Ursache der Insuinresistenz betrifft, so wird man zunächst bei den Dauerformen an Einflüsse seitens des Adrenalsystems denken müssen.

Eppinger, Falta und Rudinger fanden, daß die Nebennieren einen hemmenden Einfluß auf das Inselinkret ausüben. Dieses komplizierte Spiel hormonaler Gegenregulationen bewirkt eine Abschwächung der Wirkung des dem Organismus zugeführten Insulins. Man nimmt an, daß das eingeführte Insulin beim insulinresistenten Diabetes eine Gegenreaktion seitens der Nebennieren und des ganzen Adrenalsystems im Sinne einer verstärkten Produktion und Ausschüttung von Adrenalin in die Blutbahn bewirkt.

Mac-Leod und seine Schüler (Cormick, O'Brien und Noble) haben im Tierexperiment gezeigt, daß entsprechend hinreichende Adrenalinmengen die Wirkung selbst außerordentlich großer Insulinmengen bei Kaninchen aufzuheben vermögen.

Cannon, Houssay, Lewis, Kusnetzow u. a. haben nachgewiesen, daß nach Insulinzufuhr eine plötzliche

Ueberschwemmung der Blutbahn mit Adrenalin stattfindet. Pathologisch-anatomisch kann sich das in einen fast völligen Verlust der Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes äußern. Durch nachträgliche entsprechende Kohlehydratverabreichung bleibt die Adrenalinausschüttung aus. Man kann also die durch verschiedene Methoden gewonnenen Ergebnisse dieser Forscher dahin zusammenfassen, daß es hauptsächlich auf die bei der Insulinzufuhr auftretende Hypoglykämie ankommt, die diesen Adrenalinstoß bewirkt. Nach Rückenmarkdurchtrennung und Splanchnicusdurchschneidung bleibt diese Wirkung aus, was auf zentrale Sympathicuserregung zurückzuführen ist.

Schon lange haben manche Autoren (Grevenstuk und Laqueur) eine leichte und vorübergehende primäre Hyperglykämie nach Insulininjektionen beobachtet. Choy hat dabei an die Möglichkeit einer Nervenreaktion oder an die Wirkung einer Unreinheit des betr. Insulinpräparates gedacht. Viel wahrscheinlicher ist es jedoch, daß der Vorgang der Hyperglykämie und der Glykosurie nach Insulingaben nicht in Anwesenheit von eventuellen Fremdsubstanzen, sondern im Organismus selbst zu suchen ist, und zwar als Ausdruck der Reaktion des antagonistischen Adrenalsystems auf die plötzliche Ueberschwemmung des Blutkreislaufes mit Insulin.

C. v. Noorden und S. Isaac schreiben in ihrem Werk über die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung (1927, S. 536 folgendes

„Selbst wenn wir durch Injektion ebensoviel Pankreashormon dem Körper zuführen könnten, wie das normale Pankreas unter gegebenen Ernährungszuständen liefern würde, die feine Abstufung automatischer Regulation könnten wir doch nicht erreichen. Das plötzliche Ueberschütten des Körpers mit Insulin ist ein unendlich grobes Verfahren im Vergleich zum physiologischen Geschehen".

Auch die physiologischen Befunde der Pawlow,schen Schule sprechen dafür, daß das Pankreas eine außerordentliche Anpassungsfähigkeit besitzt.

Dieser feinste Mechanismus der Funktion des Inselapparates wird wohl vom vegetativen Nervensystem reguliert. Danach muß man die vorübergehende initiale Hyperglykämische Reaktion nach Insulin als den Ausdruck einer kurz vorübergehenden Hyperproduktion von Adrenalin, als Abwehrreaktion gegen das eingeführte Insulin auffassen. Der Unterschied zwischen den auf Insulin gut reagierenden und den insulinresistenten Diabetesfällen dürfte also darin bestehen, daß wohl ein Teil der letzteren stark sympathicoto-

nisch ist, so daß die Insulinwirkung zumindest nicht zur vollen Entfaltung gelangen kann. Danach wird man wohl für einen Teil der Fälle eine pathologische Steigerung dieser schon an sich bis zu einem gewissen Grade physiologischen Korrelationsvorgänge als Ursache für die Entstehung der Insulinresistenz annehmen dürfen.

Sehen wir die Literatur durch, so ist der von Minkowsky geschilderte insulinresistente Fall bemerkenswert. Es handelte sich um eine Frau mit Diabetes mellitus gravis und vorgeschrittener Tuberculosis pulmonum. Pat. hatte anfangs auf Insulin sehr gut reagiert, wurde aber im Anschluß an eine gut überstandene Infektion dauernd insulinrefraktär. Bei 60 gr Kohlehydratzufuhr mußten 300—400 Insulineinheiten (zum Teil intravenös) injiziert werden, um vollständige Aglykosurie zu erreichen. Mit dem Auftreten der Insulin-Resistenz trat gleichzeitig erhöhter Blutdruck (bis 170 mm Hg.) auf. Nach Einträufeln von Adrenalin ins Auge trat starke Pupillenerweiterung auf (sogen. positive Löwy'sche Reaktion). Durch Ergotemininjektionen gelang es schließlich, die Insulinwirkung zu erhöhen.

Diese starke Mydriasis nach Adrenalinapplikation und der günstige Einfluß des Ergotamins, das bekanntlich sympathicuslähmende Wirkung hat, auf den Zuckerstoffwechsel, ferner der erhöhte Blutdruck sprechen gewichtig dafür, daß in diesem Falle eine abnorm gesteigerte Adrenalinwirkung vorgelegen haben mußte.

Sehr lehrreich ist der im Jahre 1923 von H. Strauß mitgeteilte insulinresistente Fall von Diabetes mellitus. Hier handelte es sich um einen 56 Jahre alten Pat. Vater war zuckerleidend und litt an Brand beider Beine. Mutter ist gesund, zwei Brüder ebenfalls gesund. Auch sonst ist keine Zuckerkrankheit in der Familie. Mit 23 Jahren erfolgte spezifische Infektion. Mehrere Quecksilber- und Jodkuren. Wa.R. war einmal †. Vor einigen Jahren traten Zustände von Herzbeklemmung auf, die jetzt seltener sind. Seit über 25 Jahren ist Pat. zuckerleidend. Erst in den letzten Jahren hat er einige Diätkuren durchgemacht. Vor einigen Monaten Zunahme der Glykosurie (bis 6 %). Gelegentlich Aceton Spuren von Acetessigsäure im Urin. Seitdem große Schwäche Abmagerung und seit 6 Wochen Taubheitsgefühl in den Füßen. Einige Stellen an der großen Zehe haben sich verfärbt.

Objektiver Befund: Mäßig kräftig gebauter Pat. in reduziertem Ernährungszustand. Beiderseits Exophtalmus. Am Herzen unreine Töne, Herzgrenzen etwas verbreitert.

Respiratorische Arrhythmie. R.R. 140/80. An den Lungen und am Leib o. B. Urinmenge: 2 Liter, 5,8 % Zucker, Aceton und Acetessigsäure in geringen Mengen.

Nervensystem: Pupillen entrundet, gute Konvergenzreaktion, mäßig gute Lichtreaktion. Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht auslösbar.

Gefäßpulse von den Knickehlen abwärts nicht zu fühlen. Füße und distale Teile der Unterschenkel fühlen sich kalt an. Einzelne blaue Flecke an beiden Füßen.

Am Tage nach der Aufnahme Urinmenge 3000 ccm, 4,2 % Zucker, Aceton und Acetessigsäure in geringen Mengen vorhanden. Blutzuckerwert 251 mg %. Strenge Diätbehandlung bringt den Zucker auf 1,7 % bei 1500 ccm Urin herab. Die Insulinbehandlung beginnt am 4. 3. mit 30 Einheiten pro die. Zunächst geringer Erfolg. Absinken auf 0,8 % bei etwa 1500 ccm Urin, bald aber wieder Anstieg auf 1—1,7 %, trotzdem die Dosis vom 17. 3. an auf 40 Einheiten pro die gesteigert war. Verschwinden des Zuckers nur während eines eintägigen Fiebers nach Salvarsaninjektion. Am 20. 3. Wiederanstieg der Glykosurie, trotzdem die Dosis auf 50—60 Einheiten gesteigert war, auf 1—2,6 %. Blutzuckerwert 234 mg %. Aceton und Acetessigsäure im Urin seit dem 1. 3. vollkommen verschwunden bei 1,7 % Zucker. Die niederen Werte von 0,8 % waren fast stets nur an Gemüseeiertagen bezw. an Gemüsefetttagen zu beobachten.

Die interne Behandlung hatte außerdem nur in Darreichung von Jodkali und anfangs von Salvarsan bestanden.

Im vorliegenden Falle war also die Wirkung des Insulins auf die Hyperglykämie und die Glykosurie nur sehr gering und von derjenigen von Gemüseeiertagen übertroffen. Nur an den Tagen, an welchen Pat. einen Anfall von Salvarsanfieber hatte, war Aglykosurie zu erreichen. Hier fällt uns insbesondere der beiderseitige Exophthalmus und die stark ausgesprochene Arteriosklerose auf. Dies darf zur Stütze der Annahme benutzt werden, daß die mangelhafte Insulinwirkung hier durch eine stark vermehrte Adrenalinsekretion bedingt war.

Auch F a l t a ist der Ansicht, daß es sehr schwierig ist, die Hyperglykämie bei vasculärer Hypertonie durch Insulininjektionen zu beeinflussen.

Eine ähnliche Beobachtung hat U m b e r bei einem Fall von Diabetes mellitus, kompliziert durch Arteriosklerose und Gangrän gemacht.

Auch L. P o l l a k hat bei Diabetes, verbunden mit Exophthalmus, keine Insulinerfolge sehen können.

In gleicher Richtung spricht auch der von F a l t a ver-

öffentlichte Fall von insulinrefraktärem Diabetes. Wurden bei diesem Pat. z. B. 20 klinische Insulineinheiten intravenös injiziert, so trat zunächst im Verlaufe einer Stunde ein rascher, starker Abfall der Hyperglykämie auf. Dann aber schnellte der Blutzuckerspiegel wieder in die Höhe, bereits nach einer weiteren Stunde war der Ausgangspunkt erreicht und 4 Stunden nach der Insulininjektion war der Blutzucker beträchtlich höher als vor Beginn der Behandlung. Beim typischen Diabetiker war aber zu der gleichen Zeit der Blutzuckerspiegel noch auf deutliche hypoglykämische Werte abgesunken. Die Zufuhr von Insulin hatte also in diesem Falle eine nur kurz vorübergehende Wirkung erzielt, an die sich rasch eine zu starker Hyperglykämie führende Gegenwirkung anschloß. Gerade dieser die Insulinwirkung überkompensierende Effekt macht es wahrscheinlich, daß auch hier diese Gegenwirkungen von den Nebennieren ausgehen und daß eine gesteigerte Ausschüttung von Adrenalin zur Aufhebung der Insulinwirkung und damit zur Ausbildung der Insulinresistenz geführt hat.

P. Moore berichtet über eine 34jährige zuckerleidende Frau, die trotz sehr hoher Insulindosen im Coma diabeticum starb. Der Blutzucker war kurz vor dem Tode 0,769 %. Bei der Autopsie zeigte das Pankreas nur eine Atrophie geringen Grades. Es fand sich weiterhin ein hyperplastisches adenomatösverändertes Nebennierenpaar.

Auch A. Gottschalk hat neuerdings gezeigt, daß die Aceteldehydbildung aus einem Gemisch von Insulin mit Zuckerlösung und Leberbrei durch Adrenalin gehemmt werden kann.

Auch die Hypophysentätigkeit kann unter bestimmten

Spalte 9 Dissertat. Rubinstein

Bedingungen hemmend auf das Pancreashormon wirken

Nach M. Rosenberg hebt Pituitrin die Insulinwirkung auf den Zuckerstoffwechsel auf, was besonders im Tierexperiment in Erscheinung tritt. Spritzt man einem gefütterten Tier Pituitrin ein, so wird es glykosurisch. Demgegenüber konnten H. Strauß und M. Simon im Tierexperiment nachweisen, daß gleichzeitige Injektionen von 1 ccm Hypophysin und Verabreichung von 50 gr Traubenzucker dieselbe Blut- und Harnzuckerkurve ergeben wie ohne Hypophysin. Ebenso blieb die Insulin-Blut- und Harnzuckerkurve durch Hypophysininjektion unbeeinflußt.

Auch Joachimglu und Metz haben im Tierexperiment festgestellt, daß das Hypophysenhinterlappenhormon die Insulinwirkung auf den Zuckerstoffwechsel gänzlich aufzuheben vermag.

Nach Burn, Dale, Lawrence u. a. gelingt es bei gleichzeitiger Injektion von Insulin und Hypophysenhinterlappenextrakt die hypoglykämische Wirkung des Insulins beim Kaninchen völlig aufzuheben, wobei sogar eine starke Hyperglykämie auftritt.

Diese Autoren konnten auch im Tierversuch nachweisen, daß der Hypophyseneinfluß hemmend auf das Pancreas desselben wirkt. Wird bei Katzen durch einen Schnitt durch den Hirnstamm unmittelbar vor den Vierhügeln das Vorderhirn abgetrennt, so tritt eine starke Hyperglykämie auf, die durch Insulin nicht beeinflußt werden kann. Entfernt man bei der Katze das Gehirn mit der Hypophyse, so verschwindet diese Insulinresistenz völlig und geht sogar in eine Insulinüberempfindlichkeit über.

Nach Houssay Geiling führt die Hypophysenexstirpation auch beim normalen Tier zu einer vermehrten Insulinproduktion des Organismus.

Ulrich berichtet über einen Fall von Diabetes mellitus mit Akromegalie, der ausgesprochen insulinresistent war. Bei 120 Insulineinheiten und 600 gr Kohlehydrate pro die schnellte der Blutzucker von 404 mg % auf 626 mg % hinauf.

Erst bei 360 Insulineinheiten wurde Aglykosurie und Absinken des Blutzuckers auf 154 mg % erzielt.

Auch der von Mahler und Pasterny im Jahre 1924 beschriebene Fall von Diabetes mellitus verbunden mit Hypophysentumor spricht für die hypophysäre Genese der mangelnden Insulinwirkung.

Es handelt sich hier um eine 32jährige Frau mit Diabetes mellitus, Struma, Hypophysentumor und Amenorrhoe.

1919 Strumektonie, 1920 Hypophysenoperation nach Hirsch mit vorübergehender Besserung der Sehkraft. Beiderseitige Kataraktoperation. Im Jahre 1924 war Pat. infolge der Retinitis diabetica, des beiderseitigen Nachstars und des neuerlich gewachsenen Hypophysentumors fast vollständig erblindet.

Heftige Kopfschmerzen, Glykosurie 80—150 gr Sacch. pro die, durch strenge Diät auf etwa 50 gr pro die herabgedrückt, mäßige Ketonurie. Blutzuckerwert 290 mg % bis 400 mg %.

Im Liquor: Wa.R. —, Pandy und Nonne-Appelt +; Zellzahl vermehrt.

Trotz Zufuhr höherer Insulindosen konnte keine Besserung erzielt werden.

Auch Einflüsse seitens des Ovariums können anscheinend die Insulinwirkung hemmen.

So berichten Cannot und Carli über eine 36jährige Frau, welcher sich zugleich mit Auftreten von Amenorrhoe eine schwere diabetische Stoffwechselstörung entwickelte, die durch Insulin nicht beeinflußt werden konnte. Erst nach längerer Behandlung mit Follikulin besserte sich die Glykosurie zugleich mit Wiedereinsetzen der Menstruation.

Einen bedeutenden Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel ist auch der Schilddrüse zuzuschreiben.

Schon lange ist bekannt, daß Hyperglykämie und Glykosurie auch thyreogen bedingt sein können.

J. Holst hat über 20 Basedowkranke berichtet, bei denen teils eine deutliche Glykosurie, teils echter Diabetes bestand.

Lavrence (zit. bei Nelken) berichtet über 2 folgende Fälle:

Im 1. Falle handelte es sich um eine 50jährige Basedowkranke mit vorübergehender Glykosurie und typischer alimentärer Hyperglykämiekurve. Bei 450 gr Kohlehydrate, 120 gr Eiweiß, 150 gr Fett und 40—90 Insulineinheiten pro die wurde Pat. aglykosurisch. Vorübergehende Körpergewichtsabnahme. Sonst geringe Besserung.

Der zweite Fall handelt von einer 47jährigen Frau mit toxischem Adenom der Schilddrüse. Trotz 40—60 Insulineinheiten pro die verschlimmerte sich der Zustand.

Auch L. Pollak konnte bei gleichzeitig vorhandenen thyreotoxischen Symptomen eine Abschwächung der Insulinwirkung feststellen. Hier handelte es sich um einen 50jährigen Diabetiker mit schwerer Polyneuritis, Struma mit ausgesprochenen thyreotoxischen Symptomen. Bei 60 gr Eiweiß, 40 gr Kohlehydrate schied Pat. bis 80 gr Sacchar. und 0,5 gr Aceton aus. Blutzucker 180 mg %. Trotz hoher Insulindosen (100 I.E.) waren noch 50 gr Sacchar. im Urin.

Interessant ist der von L. Nelken auf der H. Strauß 'schen Abteilung beobachtete Fall:

38jährige Frau mit typischen Basedowsymptomen (Exopthalmus, Tachykardie, Gewichtsabnahme, Tremor, Schweiße, Graefe, Moebius, Stellwag). Nach Zulage von 50 gr Zucker zur gemischten Kost Glykosurie von 0,9 % und 16.95 gr täglich. Nüchternblutzucker 85 mg %. Trotz 10—20 Insulineinheiten bei gleicher Diät Sachcharum bis 1 % und Gesamtzuckerausscheidung bis 20 gr pro die.

Pettawel und Holst fanden bei Basedowkranken die Kohlehydratstoffwechselstörungen aufwiesen, degenerative Veränderungen am pankreatischen Inselapparat.

Holst und Buchanan haben durch Strumektomie und Falta durch Röntgenbestrahlung der thyreotoxischen

Struma sowohl die üblichen Basedowerscheinungen, als auch die diabetische Stoffwechselstörung beseitigen können.

Nach O'Day kann es bei rechtzeitiger Resektion der Basedowstruma zur gänzlichen Heilung der diabetischen Symptome kommen.

Auch bei einem großen Prozentsatz der nichtbasedowschen Strumen ist mehrfach eine Störung im Zuckerhaushalt festzustellen. Diese ist im Dextrosedoppelbelastungsversuch (2 mal 50 gr Dextrose in 1½stündigem Intervall) in Form starker Blutzuckererhöhung deutlich wahrnehmbar. Häufiger jedoch tritt diese Störung im Zuckerhaushalt bei den thyreotoxischen Strumen auf.

F. Serio Palermo hat folgenden Fall beobachtet:

Es handelte sich um einen 35jährigen Mann in gutem Ernährungszustand mit Andeutung eines hyperthyreotischen Habitus (etwas vergrößerte Schilddrüse und Glanzauge, inkonstanter leichter feinschlägiger Tremor der Finger). Die Stoffwechselstörung war zufälligerweise entdeckt worden. Blutzuckerwert bis 0,330 %, Glykosurie 30—40 gr pro die. Keine Kentonurie. Trotz Kohlehydrateinschränkung keine Besserung. Auch wiederholte Radoslav'sche Versuche (Blutzuckerkurve nach Zufuhr einer gewissen Menge von Insulin im nüchternen Zustand) mit subkutanen Injektionen bis 60 Insulineinheiten waren vollständig erfolglos. Erst bei peroraler Zufuhr von Antithyreodin Moebius (4—8 gr pro die, fortwährend steigend) stellte sich ein allmählich zunehmender günstiger Umschlag des Krankheitszustandes ein. Nach 40tägiger Präparatverabreichung wurde die Insulinresistenz vollständig beseitigt. Schon mit 14 Einheiten konnte die Hyperglykämie auf 0.035 % stark herabgesetzt werden, wobei sogar hypoglykämische Symptome auftraten.

Nach Lichtwitz ist es ungewiß, ob der thyreogene Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel unmittelbar auf die Leber oder mittelbar über das Pancreas oder das chromaffine System wirkt.

Die mannigfachen Beziehungen der Glandula thyreoidea zum sympathischen Nervensystem sprechen deutlich dafür, daß wohl eine Beeinflussung des Sympathicus-Nebennierenkomplexes vorliegt.

W. B. Meyer und M. Rosenberg haben einen Fall von Myxödem beobachtet, der nach Schilddrüsenverfütterung insulinrefraktär wurde.

M. Rosenberg beobachtete daß durch Thyreoidin Diabetiker, der durch blosse Diät oder durch Insulin zuckerfrei geworden war, wieder Glykosurie auftrat. Es waren

dann größere Insulinmengen erforderlich, um diese zweifellos thyreogen bedingte Glykosurie zu beseitigen. Erst mit dem Abbrechen der Thyreoidinzufuhr wurde Pat. wieder zuckerfrei.

Nach diesem Autor tritt die Insulinwirkung viel rascher in Erscheinung als diejenige des Schilddrüsenhormons, die ganz allmählich eintritt.

Hier sind auch die tierexperimentellen Versuche von Eppinger, Rudinger, Lorand, Falta und Allen zu erwähnen, die für einen Antagonismus zwischen der Glandula thyreoidea und dem Inselorgan sprechen.

Wird nämlich die Schilddrüse, unter Schonung der Nebenschilddrüsen, entfernt, so tritt eine Steigerung der Zuckertoleranz auf. Durch Schilddrüsenexstirpation beim pankreasektomierten Hund wird die Kohlehydratstoffwechselstörung wesentlich gemildert.

Dasselbe tritt auch ein, wenn nur die Schilddrüsenarterien unterbunden werden.

Nach Burn und Marks tritt bei thyreoidektomierten Tieren (Hunden) eine erhöhte Insulinempfindlichkeit auf.

Falta und Bertelli haben eine Hyperplasie und Hypertrophie des Inselapparates bei Thyreoidektomierten festgestellt.

Nach Lorand ist der Kolloidgehalt der Diabetikerschilddrüse erhöht.

Falta und Mitarbeitern folgern aus diesen Beobachtungen daß das Thyreoideahormon hemmend auf das Pancreasinkret wirkt. Wohl tritt beim Hyperthyreoidismus eine initiale Insulinüberproduktion auf, die jedoch nicht lange anhält, da der zu starke thyreogene Reiz zu einer Insuffizienz des Inselapparates führt.

Forstbach und Severin haben einen Fall von Basedow verbunden mit Diabetes mellitus beobachtet, bei welchem sie im aglykosurischen Zustande durch Jodkalizufuhr erneute Zuckerausscheidung hervorrufen konnten.

Nach E. Stamm weisen die Hyperthyreotiker eine verminderte Insulinempfindlichkeit auf.

Untersuchungen von R. Siegel (zit. bei Stamm) haben ergeben, daß die Leber mit Thyroxin vorbehandelter weißer Mäuse eine doppelt so schnelle Glykogensaccharifizierung aufweist, als die normaler Tiere. Isolierte Leber thyreoidektomierter Mäuse weisen dagegen eine erhebliche Verlangsamung des Glykogenabbaus auf.

Eine eigenartige Stellung nimmt der renale Diabetes von H. Strauß auch Normoglykämie genannt, ein. Hier han-

delt es sich um eine pathologische Durchlässigkeit der Nieren für Zucker, wobei die Höhe des Blutzuckers normal oder annähernd normal ist. Diese sogen. renale Glykosurie wird vom Insulin nicht beeinflußt. Es ist sogar vorgeschlagen worden, diese normoglykämische Insulinresistenz als differentialdiagnostisches Mittel gegenüber dem echten Diabetes mellitus zu verwerten.

Demgegenüber vertreten C. v. Noorden, S. Isaak, W. Falta und E. Frank den Standpunkt, daß der Nierendiabetes nur relativ insulinresistent sei. Das Insulin vermag zwar nicht die Glykosurie vollständig zu beseitigen, hat jedoch Verminderung der Zuckerausscheidung zur Folge.

Das aber Insulin auch bei der Normoglykämie wirksam sein kann, zeigt u. a. ein Fall von M. Matthes. Dieser beobachtete einen Fall von Normoglykämie, bei dem schon nach kleinen Insulindosen hypoglykämische Symptome (Zittern, Schweißausbruch, Hungergefühl) auftraten.

Was die temporäre Form der Insulinresistenz betrifft, so kommt hier vor allem die acute und chronische Infektion ätiologisch in Betracht.

E. Grafe beobachtete einen Fall von Diabetes, kompliziert durch schwere Sepsis, wobei auch ohne Coma selbst bei 300 Insulineinheiten die Hyperglykämie nicht wesentlich herabgesetzt werden konnte. Auch der Harnzucker konnte nicht unter 2 % herabgesetzt werden.

F. Rosenthal konnte bei Eiterungen, Pneumonien, Abscessen und anderen akuten Infektionen vorübergehende Aufhebung der Insulinwirkung beobachten, die mit dem Abklingen der infektiösen Prozesse gänzlich verschwand.

Auch Hasenöhrl und Depisch haben einen hochgradig insulinresistenten Diabetes verbunden mit rechtsseitigem paranephritischen Absceß beschrieben, bei dem das Serum deutliche insulinhemmende Wirkung zeigte.

Nach O. Minkowski handelt es sich bei der Infektion um Fermente, die infolge von Autolyse zerstörend auf das Insulin wirken.

Nach A. A. Schmidt können die in den Organen enthaltenen proteolytischen Fermente das Pankreashormon inaktivieren. Fügt man zu einem Glycerinextrakt der Leber Insulin hinzu, so wird letzteres sehr intensiv inaktiviert. Die Glycerinextrakte aus Lunge, Nieren und Milz sind dagegen nur schwache Inaktivatoren. Diese inaktivierende Substanz hat proteolytische Eigenschaften und ist thermolabil.

Schon unter normalen physiologischen Bedingungen wird

das aus dem Pancreas der Leber zuströmende Inselinkret z. T. inaktiviert und somit die Insulinwirkung im Kreislauf reguliert. Unter pathologischen Bedingungen kann es zu einer gesteigerten proteolytischen Fermentwirkung kommen, die das Insulin zerstört.

Auch Jorns ist der Meinung, daß die bei Infektionen und eiterigen Prozessen beobachtete Insulinresistenz auf die Wirkung von aus dem Körper stammenden proteolytischen Fermenten zurückzuführen ist, da er experimentell nachweisen konnte, daß mit Trypsin vorbehandelte Tiere weniger auf Insulin reagierten.

Im übrigen wissen wir schon lange, daß das Pankreastrypsin auf das Insulin zerstörend wirkt; denn die Darstellung des Insulins wurde überhaupt erst möglich, nachdem man durch entsprechende Maßnahmen die Trypsinwirkung auf die aus dem Körper entnommene Bauchspeicheldrüse beseitigt hatte. Infolgedessen ist es durchaus zu verstehen, daß die Arbeiten derjenigen Experimentatoren welche sich mit dem Problem des Inselsekretes beschäftigten, lange Zeit von Mißerfolg begleitet waren.

Daß es bei der temporären Insulinresistenz der Infekt ist und nicht das Fieber, beweist der von H. Strauß im Jahre 1923 beobachtete Fall. Gerade während des Salvarsanfiebers war Pat. völlig aglykosurisch.

Nach Rosenthal sind thermische Einflüsse auf die Insulinwirkung abzulehnen, da Insulin in hohem Maße thermostabil ist.

A. Schmidt und Klara Tuljtschinskaja gelangten auf Grund ihrer Versuche zu dem Ergebnis, daß Bakterien das Insulin zerstören können. Sie unterscheiden zwischen Bakterien mit proteolytischen und solchen mit peptolytischen Eigenschaften. Insulin kann nur von den proteolytischen anaeroben Bakterien zerstört werden. Die aeroben Bakterien, die nur peptolytische Fermente besitzen (Peptasen), vermögen das Insulin nicht anzugreifen.

Auch durch Gewebszellenzerfall können proteolytische Fermente entstehen. So haben H. Pfeiffer und seine Schüler nachgewiesen, daß der bei schweren Infektionen stattfindende gesteigerte Gewebszellenuntergang das Auftreten einer Glycyltryptophan abbauenden Petidase bewirkt.

Versuche von F. Rosenthal und Behrendt zeigten, daß die Wirkung selbst großer Insulinmengen durch Hinzufügen von Eiter aufgehoben wird. So werden 500 Insulineinheiten durch 1 ccm Eiter schon innerhalb 15 Minuten gänzlich zerstört. Längere Zeit gekochter Eiter vermag nicht mehr das Insulin zu schädigen, da die im Eiter vorkom-

menden proteolytischen Fermente thermolabil sind und somit durch das lange Kochen unwirksam werden. Vielleicht hat auch der Diabetiker infolge verminderter Widerstandsfähigkeit bei Infektionen einen größeren Gewebsuntergang als der Organismus eines gesunden Menschen.

Jedoch ist es nicht ausgeschlossen, daß bei Infektionen auch Störungen seitens der endokrinen Drüsen auftreten können. Vielleicht bewirken die Bakterientoxine auch eine dem Insulin entgegenwirkende, gesteigerte Funktion der anderen endokrinen Drüsen.

Elkeles und Heinemann haben einen Fall von temporärer Insulinresistenz im Verlaufe einer Diphtherie beschrieben. Hier darf man vielleicht auch an eine Adrenalinhypersekretion denken, da nach Boehnke das Diphtherietoxin einen starken Einfluß auf die Nebennieren und die Hypophyse ausübt.

III.

Die Bekämpfung der Insulin-Resistenz.

Zur Bekämpfung der Insulin-Resistenz haben seinerzeit H. Strauß und W. Falta starke Einschränkung von Kohlehydraten und Eiweiß in der Nahrung am besten in Form von Trinktagen empfohlen.

M. Paget und Langeron berichten über gute Erfolge mit 80—100 Einheiten von Insulin in Olivenöl gelöst unter Zusatz von etwas Cholesterin bei Diabetesfällen, bei denen durch die üblichen wässrigen Insulin-Präparate keine Beseitigung von Hyperglykämie und Glykosurie zu erzielen war.

Neben dieser vorwiegend diätetischen Allgemeinbehandlung ist eine causale, dem ätiologischen Faktor Rechnung tragende, Therapie von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Auch hier muß der Unterschied zwischen den verschiedenen Formen der Insulin-Resistenz berücksichtigt werden. Bei den Dauerformen wird man zunächst mit einer Parathyreodin-Kur versuchen, da nach M. Rosenberg (Zentralblatt für Innere Medizin 1928) die durch Insulin bewirkte Kohlehydratverwertung durch das Nebenschilddrüsenhormon wesentlich unterstützt wird.

Glasberg, Somogyi und Taussig haben einen Fall von insulinresistentem Diabetes bei einer jungen Frau beobachtet, der zunächst nur auf enorme Insulindosen günstig reagierte. Ging man mit der Insulinmenge herunter, so verfiel Pat. in Praecoma oder Coma. Erst bei gleichzeitiger Injektion von Parathyreoid-Extrakt besserte sich der Zu-

stand und ging schließlich in einen mittelschweren Diabetes über.

Eppinger, Falta und Rudinger (Zeitschrift für klin. Med. 1908) fanden 1908 den Glykosurie erzeugenden Suprarenineffekt bei parathyreopriven Hunden verglichen mit Normaltieren meist erhöht, wenn nicht durch die Suprareninjektion ein tetanischer Krampf ausgelöst wurde. Auch Rachel Hirsch (Beitr. chem. Physiol. u. Pathol 1904) stellte bei 14 Hunden, die durch Nebenschilddrüsenentfernung tetanisch waren, eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Stärke und Glykose fest.

Winter und Smith (J. of Physiol. 58, 1923) fanden, daß Insulin und Epithelkörperchenauszuginjektion beim Kaninchen eine stärkere hypoglykämisierende Wirkung entfaltet als Insulin allein.

Forest (Brit. med. J. 2, 1923) erhob den analogen Befund beim Menschen 1923. Ferner hat seinerzeit auch H. Strauß in seinem mit Bosenheim herausgegebenen Buche „Innere Sekretion und praktische Medizin" (C. Marhhold, Halle 1927) berichtet, daß er in einem Fall von Insulin-Resistenz durch gleichzeitige Darreichung von Parathyreoidsubstanz eine Besserung der Insulin-Wirkung erreicht hatte. Allerdings zeigte dieses Vorgehen nicht immer Erfolg. Schließlich hat jüngst Seelig (Zt. f. Exp. Med. Bd: 78, aus denen sich ergibt, daß die intramuskuläre Einverleibung H. 5/6 1931) eine Reihe von Untersuchungen veröffentlicht, vonEpithelkörperchenauszug in einer Dosierung von 25—50 Collip-Einheiten eine Senkung des Blutzuckers innerhalb von 3 Stunden bei Gesunden bezw. Stoffwechselgesunden und bei Diabetischen bewirkt. Die Hauptwirkung geht dabei wohl den Weg des Pankreas durch neurale oder humorale bezw. reflektorische Mechanismen, wie der praktisch fast negative Ausfall des Versucees am Schwerdiabeteskranken und dem total pankreasektomierten Hunde zeigen.

H. Strauß hat neuerdings wieder auf die Benutzung von Parathyreoidsubstanz für den vorliegenden Zweck hingewiesen.

Auch eine Antithyreoidinbehandlung ist in manchen Fällen vielleicht zu versuchen. Wie aus dem von F. Serio beobachteten Fall hervorgeht, war die betreffende Insulin-Resistenz nach 40tägiger Verabreichung von Antithyrioidin (Möbius) — 4 bis 8 gr pro die — vollständig behoben.

In Fällen, in denen jedoch alle diese Maßnahmen nicht zum erwünschten Ziel führen, kann man eventuell zur Röntgentherapie schreiten. So berichten M. Paget und Langeron über gute Erfolge, die sie bei elf Kranken mit Hypergly-

kämie durch Röntgenbestrahlungen erzielt haben und zwar in 7 Fällen die Nebennierengegend und in 4 Fällen die Halssympathikusgegend. Bereits nach 4 Stunden soll Hypoglykämie erreicht worden sein bei starker Bestrahlung. Auch A. Kaiser hat bei einem insulinresistenten Diabetes verbunden mit Akromegalie nach Röntgenbestrahlung des Hypophysentumors verschwinden der Glykosurie beobachtet.

Bei der temporären Form der Insulinresistenz müssen andere Maßnahmen getroffen werden. Nach E. Grafe ist die Prognose des Diabetes bei schweren Infektionen sehr ungünstig. Alle seine mit schweren Infektionen verbundenen Diabetesfälle starben. Jedenfalls müssen bei schweren Infektionen sehr große Insulindosen gegeben werden. Nach M. Rosenberg soll hier Synthalin günstig wirken, da es im Gegensatz zum Pankreashormon von proteolytischen Fermenten nicht zerstört wird.

Bei der Normoglykämie warnt M. Matthes sogar ausdrücklich vor der Anwendung des Insulins. C. v. Noorden ist der Ansicht, daß hier das Insulin — wegen der Nähe des hypoglykämischen Gefahrpunktes — sogar schädlich wirken könnte. Nach demselben Autor besteht beim Diabetes innocenz ein Kalkmangel im Blut. Diese Hypocalcinämie kann durch entsprechende Calciumgaben bekämpft werden.

Auch Paasch und Reinwein (zit. bei Matthes) berichten über manche Kranke, bei denen Afenilinjektionen die Glykosurie zum Verschwinden brachten. Trotzdem die Calciumzufuhr fortgesetzt wurde, konnte die Glykosurie nur vorübergehend beseitigt werden.

Zum Schluß wäre auch noch an die Reizkörpertherapie zu denken, da das Fieber einen günstigen Einfluß auf die Zuckerausscheidung auszuüben scheint.

G. Singer hat über solche Versuche in einer größeren Monographie berichtet (G. Singer, „Die Reizkörpertherapie des Diabetes", Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien 1929).

—:—

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Strauß für die liebenswürdige Unterstützung, die er meiner Arbeit angedeihen ließ, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden: Lehrbuch der Physiologie 1929.
Castex, M. R.: La Presse médicale, Paris N. 63, 7. August 1926.
W. Falta und R. Boller: Insulärer und insulinresistenter Diabetes. Klin. Wschr. 10. Jahrg. Nr. 10 1931.
Glassberg ,Somogyi u. Taussig: Arch. of intern. med. Nov. 1927.
E. Grafe: Neue deutsche Klinik. Herausg. von Gg. Klemperer und Fel. Klemperer 1928.
Höber, R.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, S. 271, Berlin 1922.
Herxheimer, G.: Grundriß der pathologischen Anatomie, München 1927.
Holst, J.: Handbuch der inneren Medizin, II. Auflage, IV. Bd. I. Teil, 1926.
Jorns: Mitt. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. Bd. 40, H. 3, 1927.
Kaiser, A.: Klinische Wochenschr. 18. April 1931, Nr. 16, 10. Jahrgang.
E. Magnus-Alsleben: Vorlesungen über innere Medizin, Bln.1926
Mahler, Paul und Pasterny, K.: Klin. Beobachtungen über Insulinwirkung beim Diabetes mellitus. Med. Klinik 1924 Nr. 11.
Matthes, M.: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, Berlin 1929.
v. Merin, J.: Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. II, 1925.
Nelken, L.: Beziehungen des Insulins zum Hyperthyreoidismus. Arch. für Verdauungskrankheiten. Bd. 400, Berlin 1927.
M. Rosenberg: Zentralblatt für innere Medizin 1928.
Rosenthal, F.: Der Mechanismus der Insulinresistenz. Med. Klinik. Nr. 46, 1928.
Schmidt, A. A.: Klin. Wochenschr. 1931, 1021—1024.
Schmidt, A. und Klara Tuljtschinskaja: Die Widerstandsfähigkeit des Insulins gegenüber einiger Bakterien. (Zentrallaborat. Metschnikow-Krankenhaus, Leningrad) Biochem. Z. 231, 321—362.
Serio, F.: Zur Kenntnis des insulinresistenten Diabetes, Klin. Wschr. 100. Jhrg. Nr. 43, 24. Oktob. 1931.
Siegel, R.: Klin. Wschr. 1929, S. 1069 und S. 1655.
Stamm, E.: Die Insulinempfindlichkeit des nichtdiabetischen Menschen und ihre Beziehung zum vegetativen Nervensystem. Arch. f. Verdauungskrankheiten Bd. 48.
VStrauß, H.: Ueber Insulinresistente Diabetiker, Klin. Wschr. 4. Jahrg. Nr. 11, 12. März 1925.
Strauß, H. und Simon, M.: Ueber Insulinbehandlung bei Diabetes. Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 32, 1924.

Lebenslauf.

Unterzeichneter ist am 16. September 1899 zu Wloclawek (Polen) geboren und hat daselbst die jüdische Religionsschule besucht.

Am 15. März 1922 ist er nach Frankfurt (Main) gekommen, hat daselbst 1925 an der Liebigoberrealschule seine Reifeprüfung abgelegt, 5 Semester an der medizinischen Fakultät der Frankfurter Universität studiert und das Physikum nach 4 Semestern bestanden.

Am 15. März 1928 ist er nach Berlin gekommen, wo er nach Absolvierung der klinischen Studien an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin am 14. August 1931 die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungs-Ausschuß in Berlin mit dem Urteil „gut" bestanden hat.

Nach Ableistung des praktischen Jahres auf der Inneren Abteilung und dem bakteriologisch-pathologischen Institut des Jüdischen Krankenhauses zu Berlin, Exerzierstraße 11a, ist ihm die ärztliche Approbation für das Gebiet des Deutschen Reiches mit der Geltung vom 1. September 1932 erteilt worden.

Zur Zeit ist er als Hilfsarzt auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Jüdischen Krankenhauses zu Berlin unter Leitung des Herrn Sanitätsrats Dr. Abel tätig.

Icek Arje Rubinstein.